

THESIS

MUNICH

1966

**DIE INTRAVITALE DIAGNOSE
DER ZYTOMEGALIE**

Lutz Knobloch

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154016_0181

Aus der Universitäts-Kinderklinik im Dr. v. Hauner'schen Kinderspital München
Direktor: Prof. Dr. med. Alfred Wiskott

DIE INTRAVITALE DIAGNOSE DER ZYTOMEGALIE

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung
der
Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt
und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt
von
Lutz Knobloch
aus
Redwitz an der Rodach

München

1966

Aus der Friedrich-Baur-Stiftung

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München:

Referent:	Prof. Dr. O. Goetz
Correferent:	Prof. Dr. A. Wiskott
Dekan:	Prof. Dr. M. Kiese
Tag der mündlichen Prüfung:	15.11.1966

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
II. Literaturübersicht	
a) Historischer Rückblick	3
b) Pathologie der Zytomegalie	4
c) Das Virus	7
d) Klinik der Zytomegalie	8
e) Die klinische Diagnose	11
f) Differentialdiagnose	13
III. Eigene Untersuchungen	
a) Aufgabenstellung	15
b) Untersuchungsmethode	16
c) Auswahl des Krankengutes	17
e) Ergebnis	19
IV. Kasuistik	21
V. Diskussion	27
VI. Zusammenfassung	31
VII. Literaturverzeichnis	33

I. EINLEITUNG

Die Zytomegalie, Einschlußkörperchenkrankheit (Inclusion Body Disease) oder Speicheldrüsenviruserkrankung (Salivary Gland Virus Disease) tritt vor allem in dem großen Formenkreis der perinatalen Erkrankungen bei Neugeborenen und Frühgeborenen in Erscheinung.

Bereits vor 85 Jahren erstmals beschrieben und in ihrer Virusgenese seit 1926 abgeklärt, hat sie doch erst in jüngster Zeit an Bedeutung gewonnen, seit es gelang, die Diagnose intra vitam durch zytologische, serologische und virologische Untersuchungen zu stellen. Erst durch diese Verfahren ließ sie sich von den übrigen Neugeborenenenerkrankungen abgrenzen, hinter deren Bild sie sich durch die Vielfalt ihrer klinischen Symptome bisher verbarg. So wird die Zytomegalie in Zukunft differentialdiagnostisch wesentlich häufiger in Erwägung gezogen werden müssen, als bisher.

II. LITERATURÜBERSICHT

a) Historischer Rückblick

Die Entdeckung der Zytomegalie gelang im Jahre 1881 durch Ribbert zunächst aus pathologisch-anatomischer Sicht. Im Anschluß an die Veröffentlichung eines analogen Befundes durch Jesonek und Kiolemenoglou (22) 1904 in München, publizierte er in demselben Jahr einen "Befund protozoenartiger Zellen in der Niere eines syphilitischen Neugeborenen" (38) und schilderte dabei die für die Zytomegalie charakteristischen Zellveränderungen in bis heute gültiger Weise.

Jackson (21) gelang es 1920 beim Tier ähnliche morphologische Erscheinungen zu finden und auf Grund von Tierversuchen stellten 1926 Cole und Kuttner (8) die Virusgenese zur Diskussion. Diese wurde durch eingehende systematische Forschung von Mc Cordoc und Smith (9), Smith und Vellios (43, 44, 45), Wyatt (53) und Weller (49, 50) bestätigt. In Deutschland haben vor allem die Arbeiten von G. Seifert und J. Oehme (41) einen wesentlichen Beitrag zur Erforschung der Zytomegalie geleistet.

b) Pathologie

Bei einer routinemäßigen histologischen Untersuchung der Mundspeicheldrüsen lassen sich in einem beachtlichen Anteil des gesamten kindlichen Sektionsgutes innerhalb des epithelialen Zellverbandes auffällige Riesenzellen mit eulenaugenartigem Kerneinschlußkörper nachweisen. Die Angaben über die Häufigkeit des Befundes schwanken in der Literatur (15, 58, 14) zwischen 8 - 32 % mit einem Mittelwert von 10 % (Seifert (45)). Diese Riesenzellen stellen das feingewebliche Charakteristikum der Zytomegalie dar und waren für Goodpasture und Talbot (17) Anlaß zur Namensgebung. Sie sind gegenüber den Zellen des jeweiligen Vergleichsgewebes um das 2- bis 4-fache vergrößert. Der mittlere Zelldurchmesser beträgt 30 μ , wobei die Kernplasmarelation gewahrt bleibt. Der Zellkern in der Größe von 15 μ ist nach der Zellbasis verschoben und enthält einen etwa 10 μ großen ovalen bis nierenförmigen Kerneinschlußkörper, welcher von einem optisch lichten Hof umgeben ist, sodaß der Eindruck eines 'Eulenauges' entsteht. Der Kerneinschlußkörper erscheint fein granuliert als Ausdruck eines reichen Gehalts an Desoxyribonucleinsäure (45). Die innere Kernmembran ist verdickt und wird von dem Kernchromatin und dem Nucleolus gesäumt. Im Zytoplasma finden sich ebenfalls feingranulierte 0,5 bis 3 μ große Einschlußkörper.

Histiochemisch ist die Natur dieser Gebilde weitgehend geklärt. Die Granulierung der Kerneinschlußkörper ist durch den starken Gehalt an DNS bedingt. Die Zytoplasmaeinschlüsse enthalten reichlich Kohlehydrate, vor allem neutrale Mukopolysaccharide, sowie Muko- und Glykoproteide. Außerdem zeigen sie Spuren von Nucleoproteiden, die von Kernzerfallsprodukten stammen sollen (45). Sie werden deshalb als Ausdruck des gestörten Zellstoffwechsels gewertet.

Elektronenmikroskopisch besteht der Kerneinschlußkörper aus dunklen Chromatinbröckeln und dazwischen gelagerten Viruspartikeln. Letztere haben einen Durchmesser von 65 - 110 m μ . Es lassen sich dabei schießscheibenförmige und kommaförmige Partikel unterscheiden. Die Viruspartikel werden auch in der optisch hellen Kernzone beobachtet (37). Im Zytoplasma treten 2 Formen auf, eine 300 - 500 m μ große sphärische, homogene Form, sowie scheibenartige Partikel, die ganz den im Kerneinschlußkörper gefundenen Viruspartikeln entsprechen (29, 30).

Das Auftreten der Riesenzellen ist in einem Großteil der Fälle auf die Parotis und seltener auf die Glandula submandibularis und sublingualis beschränkt. In 1 bis

2,7 % der Fälle tritt die Zytomegalie jedoch generalisiert an parenchymatösen Organen unter Bevorzugung der Epithelien sezernierender Organe und der Lunge auf. Dabei wird in abnehmender Häufigkeit die Zytomegalie an folgenden Organen beobachtet: Kopfspeicheldrüsen, Niere, Lunge, Leber, Pankreas, Schilddrüse, Nebenniere, Darm und Gehirn.

Als seltenere Lokalisationen werden neben Hypophyse, Milz, Herzmuskel und Parathyreoidia auch das Auge (Cornea, Ziliarkörper, Choreoidea und Tränendrüse) sowie die Plazenta beschrieben.

Die Erkrankung geht außerdem mit interstitiellen Organentzündungen einher. Besondere Erscheinungsformen sehen wir am Gehirn und in der Leber. Bei letzterer besteht neben einer interstitiellen Zellinfiltration und extramedulären Blutbildungsherden das Bild einer zytomegalen Hepatitis mit Einzel- oder Gruppennekrosen von Leberzellen und Cholestase. Am Gehirn entstehen die zytomegalen Zellen aus den Astrozyten und Ependymzellen. Es finden sich nekrotische und verkalkende Entzündungsherde mit der Ausbildung von perivaskulären und subependymalen Gliagranulomen, die die Ventrikelwände auskleiden können (44). Makroskopisch fallen hydrozephal, kleinporenzephal Veränderungen, Mikrozephalie oder mangelhafte Ausprägung der Hirnwindungen auf.

Auch an der Plazenta fanden sich Veränderungen im Sinne einer intervillösen interstitiellen plasmazellulären Entzündung mit rundlichen Zellinfiltraten und Nekrobiosefeldern (Lelong (26), Essbach (14)). Dies vermag einen Hinweis für den Infektionsmodus der perinatalen Verlaufsform der Zytomegalie zu geben. Die filtrierbaren Viren werden wahrscheinlich am Epithel absorbiert, ultrafiltriert und so von der Mutter auf das Kind übertragen. Es darf angenommen werden, daß das Virus nur dann auf die Frucht übergeht, wenn die Mutter sich während oder kurz vor der Schwangerschaft erstmalig infiziert (12). In diesen Fällen kommt es zur generalisierten Form der Zytomegalie beim Neugeborenen. Je früher das Virus die Plazentarschranke durchbricht, umso größer ist die Gefahr, daß neben den direkten Infektionsschäden auch eine Embryopathie mit Entwicklungshemmung des zellulären Organaufbaus durch unmittelbare Matrixschäden auftritt (11).

Eine Infektion nach der Geburt erfolgt wahrscheinlich durch Schmier- oder Tröpfcheninfektion, da das Virus über lange Zeit in Speichel und Urin ausgeschieden wird.

Das Krankheitsbild ist nach bisherigen Untersuchungen sehr selten. Auf 100.000 Neugeborene kommen 300 Säuglinge mit lokalisierter und 3 mit ge-

neralisierter Zytomegalie, wenn man auf Grund von Sektionsstatistiken eine Schätzung unternimmt (Seifert und Oehme (45)). Der Durchschnittsgrad beim Erwachsenen ist verhältnismäßig hoch. Rowe konnte durch den Nachweis komplementbindender Antikörper einen raschen Anstieg der Durchseuchung von 14 % bei Zweijährigen, bis über 70 % bei Erwachsenen verzeichnen. Der Anstieg der Durchseuchenkurve ist steiler als vergleichsweise bei der Toxoplasmose, sodaß angenommen werden darf, daß die Erstinfektion meist lange vor dem gebärfähigen Alter stattgefunden hat. Dadurch läßt sich auch die Seltenheit der manifesten Erkrankung beim Neugeborenen bei verhältnismäßig hoher Durchseuchung der Gesamtpopulation erklären (Thalhammer und Rowe (52)).

c) Das Virus

Aus den Speicheldrüsen erkrankter Kinder konnte post mortem ein ultrafiltrierbares Virus gewonnen werden, das auf menschlichen Fibroblastenkulturen nach 2 - 24 Tagen morphologische Zellveränderungen hervorrief, mit Bildung von Riesenzellen, Kerneinschlußkörpern und zytoplasmatischen Einschlüssen. Diese entsprachen ganz den Erscheinungen an den parenchymatösen Organen, die zur pathologisch-anatomischen Klassifizierung der Zytomegalie geführt hatten (M. G. Smith (4, 8)). Später gelang die Züchtung aus menschlichen Adenoiden nach Tonsillektomie (Rowe (42)), aus dem Mundspülwasser (Rowe (43)), aus dem Leberpunktat und aus dem Urin (Weller (54)).

Das Virus zeigt eine hohe Artspezifität. Es läßt sich weder vom Menschen auf ein Versuchstier, noch unter Tieren verschiedener Gattung übertragen. Aus diesem Grund darf die Zytomegalie auch nicht als Zoonose aufgefaßt werden. Es ist bei Säugetieren und beim Menschen weit verbreitet und kann nach der Infektion im Gewebe liegenbleiben und in Speichel und Urin über lange Zeit zur Ausscheidung gelangen (25, 4).

Rowe nimmt an, daß mindestens 10 % aller Kinder in der Altersstufe zwischen 8 Monaten und 4 Jahren Virusträger sind (43). Die Infektiosität ist labil und kann ohne klinische Erscheinungen verlaufen.

Nach langen Serienzüchtungen in Gewebekulturen, die eine zeitliche Standardisierung des Eintritts des zytopathogenen Effekts erlauben, ist das Virus auch für serologische Verfahren wie Komplementbindungsreaktion und Neutralisationstest geeignet, bei einer indirekten Messung der Virusaktivität erlauben (Rowe, Hartley (43), Weller (54)).

Die Speicheldrüsenviren stellen keine einheitliche Gruppe dar. Vielmehr lassen sich Gruppen von Viren abgrenzen, die sich in ihrer Antigenstruktur unterscheiden. Weller, Hanshaw und Scott (55) inkubierten die Seren von 3 Kindern mit den 3 verschiedenen von ihnen gezüchteten Virusstämmen und kamen zu folgendem Ergebnis: Bei homologen Seren verlief der Neutralisationstest in hohem Titer positiv, während er bei den heterologen Seren unterschiedlich ausfiel. Sie sprechen deshalb zusammenfassend von der Cytomegalovirusgruppe,

d) Klinik der Zytomegalie

Das klinische Bild der Zytomegalie erfährt mit zunehmendem Alter eine erhebliche Wandlung. Während die Infektion im späten Kindesalter und beim Erwachsenen klinisch meist stumm verläuft oder nur im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen einen Summationsschaden darstellt, finden wir im frühkindlichen Lebensabschnitt ein schweres Krankheitsbild. Bei diesem lassen sich mehrere nachstehend behandelte Symptomenkomplexe unterscheiden, die jeweils einzeln oder generalisiert auftreten können.

1) Die hepatosplenomegale Verlaufsform

findet sich vor allem beim Neugeborenen als Folge der intrauterin erworbenen Infektion. Sie gleicht sehr stark dem Morbus haemolyticus neonatorum und ist gekennzeichnet durch einen langdauernden schweren Ikterus bei Leber- und Milzvergrößerung, der kurz nach der Geburt auftritt und mit einer haemorrhagischen Diathese mit petechialen oder flächenhaften Hautblutungen einhergehen kann. Das Blutbild zeigt Thrombozytopenie, Anaemie mit Erythroblastose und Reticulocytose.

2) Die cerebrale Verlaufsform

tritt ebenfalls beim Neugeborenen in Erscheinung. Sie äußert sich durch das Auftreten von Krämpfen, Mikrozephalie, Hydrozephalus oder durch postenzephalitische Störungen und kann mit einer Chorioretinitis einhergehen. Als Ausdruck einer ablaufenden Meningitis oder Hirnblutung kann der Liquor xanthochrom sein und reichlich Eiweiß enthalten.

Röntgenologisch lassen sich intracerebrale Verkalkungen nachweisen, die vorwiegend periventrikulär liegen (44). Differentialdiagnostisch ist diese Verlaufsform sehr schwer von einer konnatalen Toxoplasmose zu unterscheiden (Versé (33)). Früher wurde die Zytomegalie deshalb vielfach als Toxoplasmose ohne serologischen Erregernachweis fehlgedeutet (Linzenmeier (2, 8)). Kommt es zur Abheilung der entzündlichen Prozesse, so äußert sich diese Defektheilung später in Form geistiger Unterentwicklung, schwerer motorischer Störungen oder eines Krampfleidens (39, 22).

3) Die renale Verlaufsform

ruft klinisch kaum Symptome hervor, obgleich die Nieren bei der generalisierten Zytomegalie sehr häufig durch eine interstitielle Entzündung und Bildung der Riesenzellen in den Tubuli beteiligt sind. Die Ausschwemmung dieser Zellen mit dem Harn ist vor allem von diagnostischer Bedeutung (16).

4) Die gastrointestinale Verlaufsform

äußert sich durch akute und chronische Ernährungsstörungen auf dem Boden entzündlicher Darmveränderungen. Sie ist bei dem Nichtgedeihen junger Säuglinge differentialdiagnostisch in Erwägung zu ziehen (45).

5) Die pulmonale Verlaufsform

ist durch die hohe Syntropie mit interstitieller plasmazellulärer Pneumonie besonders beachtenswert (34, 45, 40). Seifert und Oehme fanden bei 48 von 121 Fällen, Essbach bei 28 von 85 Fällen eine interstitielle plasmazelluläre Pneumonie neben einer pathologisch anatomisch gesicherten, z. T. generalisierten Zytomegalie (45, 14). Dabei besteht in den klinischen Symptomen und dem röntgenologischen Befund kein Unterschied gegenüber Fällen, in denen im Bronchial- oder Alveolarepithel Riesenzellen nicht aufzufinden sind. Dies konnte auch beim Erwachsenen nachgewiesen werden (47, 18, 6, 59, 60). Außerdem wird ein häufiges Einhergehen mit Pertussis beschrieben (9).

Unter den Neugeborenen ist vor allem die hohe Beteiligung der Frühgeburten zu vermerken. Sie stellen über 50 % aller an generalisierter Zytomegalie erkrankter Kinder dar (34). Auch Zwillinge sind verhältnismäßig häufiger von Zytomegalie betroffen.

Leitsymptome der generalisierten Zytomegalie des Neugeborenen sind (nach einer Untersuchung von 54 Fällen durch Oehme (37):

Hepatosplenomegalie	81 %
Verstärkter Ikterus	77 %
Thrombozytopenische Purpura	53 %
Mitbeteiligung des ZNS	48 %

In der frühinfantilen Phase verwischt das klinische Bild und die Hinweissymptome werden immer uncharakteristischer. Vielfach tritt die Zytomegalie in dieser Altersstufe jedoch mit einer interstitiellen Pneumonie in Erscheinung.

Besondere Beachtung verdient der Zusammenhang von autoptisch gesicherter Zytomegalie mit Fällen von plötzlichem Kindestod. Zum Teil stellt die Zytomegalie dabei den einzigen pathologisch-anatomisch erfaßbaren Befund dar (38, 31), in einigen Fällen war kurz zuvor eine Schutzimpfung erfolgt (32).

Bei Schulkindern und Erwachsenen zeigt sich die Zytomegalie lediglich als Nebebefund.

In jüngster Zeit häufen sich die Beobachtungen von virologisch und histologisch abgeklärten Fällen von Zytomegalie als Begleiterscheinung bei Neoplasmen und Haemoblastosen im Kindes- und Erwachsenenalter (21, 50). Bodey und Wertlake fanden bei 13 Kindern in der Altersstufe unter 10 Jahren, die an akuter Leukämie erkrankt waren, zytomegale Einschlußkörper in mehreren Organen bei regelmäßiger Beteiligung der Lungen (3). Sie deuten dies als Estinfektion in einem geschwächten Organismus, bei der es zur Generalisation kommt.

Insgesamt sind 60 Krankheiten beschrieben, bei denen die Zytomegalie als Komplikation eines chronisch verzehrenden Prozesses auftritt.

e) Die klinische Diagnose,

die früher nur per exclusionem gestellt werden konnte, läßt sich heute durch zytologische, serologische und virologische Untersuchungen bestätigen. Auf Grund der Überlegung, daß die in den Nierentubuli massenhaft gebildeten Riesenzellen auch im Harn ausgeschieden werden müßten, gelang es Fettermann 1952 im Urinsediment typische zytomegale Zellen nachzuweisen (16). Seither sind eine ganze Reihe von Fällen beschrieben worden (22, 13, 33, 27), bei denen die Zellen im Speichel, Magensaft und Liquor gefunden wurden. Meddaris schlägt in unklaren Fällen die intravitale Leber- und Parotisbiopsie vor (34).

Die serologischen Untersuchungen auf neutralisierende und komplementbindende Antikörper lassen sich nur mit Einschränkungen zu einer exakten Diagnosestellung heranziehen.

Die Komplementbindungsreaktion verläuft bei 70 % aller Neugeborenen und jungen Säuglinge positiv. Dies entspricht ganz der Durchseuchungshäufigkeit bei Erwachsenen und ist durch diaplazentar übertragene mütterliche Antikörper zu erklären (Rowe (43), Thalhammer (52)). Deshalb ist nur ein Titeranstieg der Antikörper oder ein bleibend hoher Titer als Ausdruck einer aktiven Immunisierung diagnostisch zu verwerten. Die Ergebnisse der KBR sind aber häufig bei Fällen, in denen durch andere Untersuchungen eine Zytomegalie nachgewiesen werden konnte, negativ. Weller und Mitarbeiter (55) beobachteten, daß eine Reihe von Seren von Kindern, die neutralisierende Antikörper aufwiesen, keine positive KBR mit dem homologen Antigen ergaben, während bei älteren Kindern dasselbe Antigen eine positive Reaktion auslöste. Dies mag auf einer mangelnden Produktion von komplementbindenden Antikörpern beruhen, oder durch Absorption oder Zerstörung der Antikörper bei massivem Virusbefall bedingt sein.

Da die einzelnen Virusstämme der Cytomegalovirusgruppe keine einheitliche Antigenstruktur besitzen, werden auch beim Neutralisationstest unterschiedliche Ergebnisse erzielt.

Die Züchtung des Virus aus Urin, Speichel oder aus durch Biopsie gewonnenen Leberzy lindern gelingt nur auf menschlichen Fibroblastenkulturen,

Der Eintritt des zytopathogenen Effekts mit Bildung typischer Kerneinschlußkörper und die fehlende Übertragbarkeit auf HeLa-Zellen erlauben eine Unterscheidung von anderen Viren. Sie gibt jedoch keinen eindeutigen Hinweis, ob ein bestehendes akutes Krankheitsbild außerhalb der Neugeborenenphase pri-

mär durch eine Zytomegalie bedingt oder gefördert wird, da die Virusausscheidung jahrelang über die Infektion hinaus persistieren kann (Kluge, Wickman, Weller (2, 5) und bei über 10 % aller Kinder im Alter zwischen 8 Monaten und 4 Jahren nachzuweisen ist (43). Kurz nach der Geburt ist sie ein wesentlich empfindlicheres Nachweisverfahren als die Zytologie und die Isolierung des Virus gelingt in Fällen, bei denen die Fahndung nach Riesenzellen ergebnislos verläuft.

f) Differentialdiagnose

Die Zytomegalie überschneidet sich in ihrem klinischen Bild mit einer Reihe anderer intrauteriner Fruchtschäden.

Sie muß deshalb von der Toxoplasmose, die der cerebralen Verlaufsform mit intrakraniellen Verkalkungen, xanthochromem Liquor und Chorioretinitis gleicht, sowie von Lues connata und Listeriose durch die jeweils spezifischen Seroreaktionen bei Mutter und Kind abgegrenzt werden (28, 53).

Der Morbus haemolyticus neonatorum bietet bei Immunisierung im ABO-System diagnostische Schwierigkeiten, da hierbei der Coombstest meist negativ ausfällt. Oehme betont, daß Thrombozytopenie mit petechialen Blutungen bei Zytomegalie viel häufiger und stärker als bei Erythroblastose auftritt (40). Thrombozytenwerte unter 50.000/cmm finden sich bei Zytomegalie in 53 % der Fälle gegenüber nur 13 % bei Morbus haemolyticus neonatorum. Außerdem ist ein verstärkter physiologischer Icterus neonatorum zu erwägen, der besonders bei Frühgeborenen durch die funktionelle Unreife der Leber und die damit ungenügende Konjugation des Bilirubins an Glucuronsäuren bedingt ist. Die gleichen Erscheinungen macht der seltene, nicht haemolytische Icterus gravis Crigler-Najjar. Schließlich sind eine diaplazentar übertragene Virushepatitis und eine intrapartal erworbene Herpes simplex-Infektion zu berücksichtigen, die ebenfalls mit Ikterus, Hepatosplenomegalie und haemorrhagischer Diathese einhergehen.



III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

a) Aufgabenstellung

Seit es in jüngster Zeit gelang, die Zytomegalie durch zytologische, serologische und virologische Untersuchungen bereits klinisch und nicht erst auf dem Sektionstisch zu erkennen, findet sie in der Literatur in wachsendem Maße Berücksichtigung. Es erscheinen immer häufiger Berichte, bei denen die Zytomegalie durch eine regelmäßige differentialdiagnostische Abklärung unklarer Krankheitsbilder der Neugeborenenperiode erkannt wurde. Im Raum von München ist dies bisher noch nicht gelungen und so galt es im Rahmen dieser Arbeit zu untersuchen, inwieweit bei dem großen Krankengut der Kinderklinik der Universität München im Dr. von Hauner'schen Kinderspital das seltene Krankheitsbild der Zytomegalie diagnostiziert werden kann.

Da die virologische Methodik durch die Schwierigkeiten der Gewebekulturen noch nicht voll ausgearbeitet war, mußten die Untersuchungen sich zunächst auf die Zytodiagnostik beschränken.

b) Untersuchungsmethode

Zur Anregung der Salivation wird eine geringe Menge Ascorbinsäure auf die Zunge eingestäubt. Anschließend wird der Speichel mittels einer Plastikkanüle, die an eine Wasserstrahlpumpe angeschlossen ist, abgesaugt und in einem zwischengeschalteten Reagenzglas aufgefangen.

Frischer Urin wird in einem vorgelegten Kölbchen gesammelt.

Die Flüssigkeiten werden möglichst sofort zentrifugiert, das Sediment auf einem Objektträger ausgestrichen, luftgetrocknet und nach Giemsa gefärbt. Das Präparat wird unter dem Mikroskop zunächst bei geringer Vergrößerung systematisch gemustert, sodann auffällige Zellen mit Ölimmersion identifiziert. Nach fraglich positivem Befund wird der 24-Stunden-Urin gesammelt und das gesamte Sediment ausdifferenziert.

c) Auswahl des Krankengutes

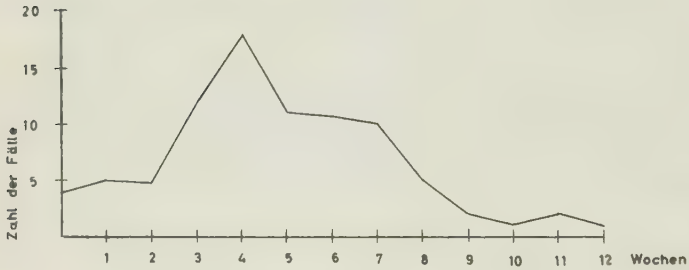
In der Zeitspanne von 1 1/2 Jahren wurden insgesamt 98 Frühgeborene und Neugeborene untersucht. Die Auswahl des Krankengutes erfolgte hauptsächlich unter dem Gesichtspunkt, daß die Kinder Symptome aufwiesen, die dem komplexen Bild der Zytomegalie entsprachen.

Dabei wurden folgende klinische Symptome berücksichtigt mit Angabe der Zahl der Fälle:

Schwerer Ikterus mit Gesamtbilirubinwerten über 20 mg% und therapeutischem Blutaustausch	15
Mäßiger Ikterus	31
Subikterus	13
Hepatosplenomegalie	4
Isolierte Lebervergrößerung	5
Petechiale Blutungen	3
Anämie	8
Zerebrale Schädigung	3
Mißbildungen	5
Haemoblastose	1
Zwillingsgeburt	10 Kinder $\hat{=}$ 7

Ein besonderes Gewicht wurden den Frühgeburten beigemessen, die etwa 50 % aller klinisch oder pathologisch-anatomisch erfaßten Zytomegaliefälle darstellen (45). Über den Anteil der Frühgeborenen an dem untersuchten Krankengut geben die graphischen Darstellungen Auskunft, die den Schweregrad der Frühgeburt einmal an Hand des Geburtsgewichtes, zum anderen an der Abweichung vom errechneten Termin der Niederkunft messen.

Graphische Darstellung der Abweichung von dem errechneten Geburtstermin an dem untersuchten Krankengut. ($n = 98$)



Graphische Darstellung der Verteilung des Geburtsgewichtes der untersuchten Kinder. ($N = 98$)



d) Ergebnis der Untersuchungen:

Bei einem überwiegenden Teil der Fälle verlief die Untersuchung des Speichel- und Urinsediments auf zytomegale Riesenzellen negativ, was bei der relativen Seltenheit des Krankheitsbildes durchaus den Erwartungen entsprach. Im Laufe des Klinikaufenthaltes konnten bei einer Reihe von Kindern andere Erkrankungen abgeklärt werden, so ein Morbus haemolyticus neonatorum in 6 Fällen und eine Toxoplasmose und eine Gallengangsatresie in je einem Fall.

Bei zwei Kindern gelang es jedoch Zytomegaliezellen nachzuweisen und so die klinische Diagnose zu stellen. Ihre Krankengeschichten werden in der Folge wiedergegeben. In beiden Fällen entspricht das klinische Bild nicht gänzlich dem in der Literatur beschriebenen Vollbild der generalisierten Zytomegalie, so daß ohne die zytologische Reihenuntersuchung im ersten Fall kaum der Verdacht auf das Vorliegen dieser Erkrankung, im zweiten Fall die Diagnose nur per exclusionem geäußert worden wäre.



IV. KASUISTIK

Fall 1.

Anamnese:

Michaela S. am 13.11.1964 3 Monate vor dem errechneten Termin spontan geboren. 3. Kind einer gesunden Mutter, die jedoch seit 1961 vier aufeinanderfolgende Aborte mens IV bis VI gehabt hat. Schwangerschaft ohne Auffälligkeiten. Geburtsgewicht 1480 g, Länge 42 cm, Kopfumfang 25 cm. Die Einweisung erfolgte wegen Frühgeburt.

Befund:

Die Körpertemperatur beträgt bei der Aufnahme 35° im Wärmebettchen und unter O_2 -Zufuhr sieht das Kind rosig aus. Die Untersuchung ergibt einen für den hohen Grad der Unreife physiologischen Befund: Das Kind zeigt alle Zeichen der Unreife (Finger- und Fußnägel erreichen nicht die Kuppen, Unterhautfettpolster fehlt. Klaffen der Labien, Ohrmuscheln nur im Beginn verknorpelt), Haut warm, krebsrot. Extremitäten frei beweglich; kein Anhalt für Mißbildungen. Recht lebhafter Bewegungsdrang mit vielen athetoiden Bewegungen. Bulbi frei beweglich, reizlos; Pupillenbegrenzung erkennbar, Pupillargegend aber noch homogen getrübt, keine Pupillarmembran. Neugeborenenreflexe weitgehend vorhanden. Schreit- und Kriechbewegungen werden nur zögernd und selten ausgeführt. PSR und Armsehnenreflexe seitengleich lebhaft. Regelmäßige kräftige Herztöne, 132/min. Thorax seitengleich beatmet mit Einziehungen an der unteren Thoraxapertur. Atmung periodisch. Ventrale Lungenabschnitte gut belüftet, dorsale nur wenig belüftet; basal und paravertebral viel Entfaltungsknistern, keine Rgs. Abdomen weich, im Thoraxniveau. Milz und Leber nicht vergrößert tastbar. Nierenlager und Leisten frei. Weibliches Genitale, sauber, Zeichen der Unreife. Blutbild normal; Hb 21 g%, Ery 5,38; Retikulozyten 12‰, Blutgruppe A_2Rh+ , Blutgruppe der Mutter A_1Rh+ . Reaktionen auf Lues, Toxoplasmose und Listeriose bei Mutter und Kind negativ.

Verlauf:

In den ersten vier Wochen ist eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr bei gleichzeitiger Gabe von Atemanaleptika erforderlich. Die Nahrung wird dem Kind zu-

nächst durch die Sonde zugeführt, ab der 4. Lebenswoche lernt es selbständig zu trinken. Nach einem Gewichtsabfall bis auf 1300 g nimmt es ab der 3. Lebenswoche regelmäßig und gut zu. Fortlaufende Vigantolgabe und Eisenmedikation ab der 6. Woche. Wegen einer ausgeprägten Trimenonanämie ($\text{Hb } 9,8 \text{ g\%}$, $\text{Ery } 4,2 \text{ Mill.}$; Retikulozyten 56 ‰ ; $\text{HbF } 24$) in der 8. Lebenswoche wird eine Bluttransfusion gegeben. Zur gleichen Zeit fällt bei dem Kind eine große Zunge auf. Das Bestehen einer Hypothyreose wird durch entsprechende Untersuchungen abgegrenzt: EKG ergibt Sinustachycardie, Frequenz 170. Die Röntgenuntersuchung ergibt ein Knochenalter, das dem eines ausgetragenen Säuglings entspricht. Aufnahme der Hände zeigt normale Proportionierung bei noch nicht erkennbaren Knochenkernen. Die präparatorischen Verkalkungszonen von Radius und Ulna, Spongiosastruktur und Kalkgehalt sind regelrecht.

Die augenärztliche Untersuchung ist bei mehreren Kontrollen o. B.. Nach insgesamt 10-wöchigem Aufenthalt kann das Kind bei bestem Allgemeinbefinden mit einem Gewicht von 3120 g entlassen werden.

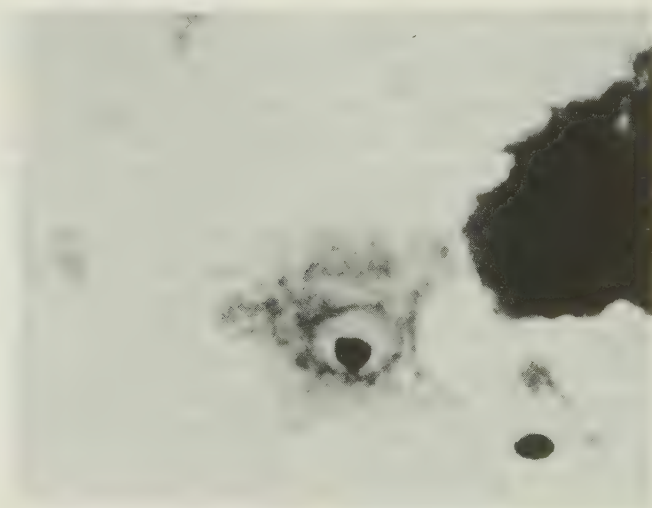


Abb. 1: Fall Michaela S.

Zytomegale Zelle im Speichel. Der Kern zeigt einen basophilen Einschlusskörper, der von einer optisch hellen Zone umgeben ist, sodaß der Eindruck eines 'Eulenauges' gegeben ist. Die Kern-Plasma-Relation ist erhalten geblieben.

Im Rahmen der Reihenuntersuchung wurde am 27.11.64 im Speichelsediment das Vorkommen von typischen zytomegalen Zellen festgestellt. Sie zeigen einen eulenaugenartigen Kern, der einen basophilen Kerneinschlußkörper, umgeben von einer optisch hellen Zone, aufweist (Abbildung 1).

Die Speicheluntersuchung wurde in dem Zeitraum bis 15.1.65 mehrfach mit positivem Ergebnis wiederholt, während im Urinsediment in der gleichen Zeit keine entsprechenden Zellen aufzufinden waren.

Fall II.

Anamnese:

Peter L. am 27.3.65, 14 Tage vor dem errechneten Termin spontan geboren. 2. Kind einer 26-jährigen gesunden Mutter. Geburtsgewicht 2750 g, Länge 49 cm. Seit dem 10. Tag schläft das Kind dauernd und zeigt Trinkschwäche an der Mutterbrust.

Einweisung am 8.4.65.

Befund:

Sehr dystrophischer Säugling, 2280 g, Unterhautfettgewebe kaum entwickelt, Hautturgor stark reduziert. Das Kind ist schlaff und bewegungsarm. Ansonsten ergeben sich keine auffälligen Hinweise; Kein Ikterus, keine Mißbildungen.

Schädelkonfiguration normal, Schädelnähte offen, Fontanellen eingesunken. Kopfumfang 33,5 cm.

Sinnesorgane unauffällig; seitengleiches physiologisches Reflexgeschehen, kein Meningismus, normaler Muskeltonus. Herz und Lunge unauffällig. Leber und Milz nicht vergrößert tastbar, Bauchdecken weich. Genitale äußerlich normal, Testes beidseits am äußeren Leistenring. Mund- und Rachenraum unauffällig. Temperatur 35,2°.

Das Blutbild ergibt: 17,4 mg% Hb; FI 0,87; Hämatokrit 59 %; 8800 Leukozyten; Differentialblutbild: 16 % Stabk., 29 % Segmentk., 1 % Eosinophile, 20 % Monozyten, 34 % Lymphozyten. Reaktionen auf Lues, Toxoplasmose (KBR neg., Sabin Feldmann 1 : 60) und Listeriose sind bei Mutter und Kind negativ. Die Röntgenaufnahme des Schädels zeigt normale Proportionierung und altersentsprechende Ausbildung der Schädelnähte. Es besteht kein Anhalt für intrakranielle Verkalkungen oder Drucksteigerung.

Verlauf:

In den ersten Tagen trinkt das Kind gut und nimmt 200 g an Gewicht zu. Am 11. 4. treten einseitige Krämpfe mit Zuckungen der Arme u. Beine u. Ver-

drehung des Kopfes nach der Gegenseite auf, die sich in den folgenden Tagen verstärken. Das Kind trinkt nicht mehr selbst und muß sondiert werden.

Die Lumbalpunktion am 12.4. ergibt: Pandy positiv, Zellen 408/3 (50 % Segmentk., 50 % Lymphozyten), Eiweiß 160 mg%, Zucker 33 mg%, Xanthochromie nach der Zentrifugierung. Mastrix und Goldsolkurve pathologisch. Die bakteriologische Untersuchung, sowie Kultur und Tierversuche auf Tuberkulose sind negativ.

Die Diaphanie zeigt ein schwaches Aufleuchten. Das EEG weist zunächst krampfverdächtige Spitzen auf, die sich in den nächsten Tagen zu schwer pathologischen Krampfspitzen verdichten. Nach 6 Tagen beschränken sich die Krämpfe nur noch auf das Gesicht und ihre Häufigkeit geht allmählich zurück. Bei Lumbalpunktion am 22.4. wird rötlich trüber Liquor gewonnen, der nach Zentrifugieren xanthochrom erscheint. Pandy ++, Eiweiß 200 mg%, Zucker 30 mg%, $1/3$ Zellen und alte Erythrozyten in großer Menge. Das Blutbild zeigt eine Anämie von 12 mg% Hb. Bei der EEG-Kontrolle am 2.4. ist keine elektrische Hirnaktivität mehr nachweisbar.

Der Zustand des Kindes bleibt unverändert, Zuckungen sind jedoch kaum mehr zu beobachten.

Die augenärztliche Untersuchung am 5.5. ergibt eine dichte Glaskörpertrübung und am Augenhintergrund diffuse helle Herde, die als Zeichen einer ablaufenden Chorioretinitis gewertet werden können. Außerdem besteht eine Iridocyclitis mit hinteren Synechien.

Im Urinsediment lassen sich typische zytomegale Eulenzellen nachweisen, die Untersuchung des Speichels verläuft ohne positiven Befund.

In der Folge trinkt das Kind wieder besser selbst und muß nur noch vereinzelt sondiert werden. Es ist sehr unruhig, schreit viel und unmotiviert und nimmt keinen Kontakt zur Umwelt auf. Der Tonus der Muskulatur ist erhöht, es kommt zur Ausbildung einer spastischen Lähmung. Vereinzelte Fieberzacken bis 39° , die von keiner Veränderung des weißen Blutbildes gefolgt sind, lassen auf eine zentrale Genese schließen. Es besteht ein erheblicher Rückstand in der Ausbildung des Hirnschädels, der Kopfumfang hat seit der Geburt nur um 1 cm zugenommen. Die Carotisangiographie am 18.8. zeigt eine Entwicklungshemmung des Gehirns und läßt eine regelrechte intrakranielle Gefäßaufteilung vermissen, während sich die Stammganglienarterien gut darstellen. Es besteht jedoch kein röntgenologischer Hinweis für Hirndruck oder intracerebrale Verkalkungen. Die Epiphanie zeigt ein helles Aufleuchten über dem gesamten Hirn-

schädel. Die entzündlichen Veränderungen am Augenhintergrund sind narbig verheilt. Die Spastik hat sich zurückgebildet. Bei der Entlassung nach 5 Monaten findet sich ein noch dystropher Säugling, dessen statische und geistige Entwicklung völlig stillgestanden ist. Das Kind trinkt selbständig, kann sich jedoch nicht von allein aufrichten, es zeigt keine Kontaktäußerungen, ist sehr unruhig, schreit viel. Das Körpergewicht hat seit der Geburt gleichmäßig zugenommen und beträgt 4.500 g. Das Unterhautfettgewebe ist normal ausgebildet. Der Kopfumfang beträgt 34,5 cm. Das Kind wird am 2.9.65 in ein Pflegeheim entlassen.

Therapie:

Die Meningitis wurde zunächst 2 Wochen lang durch Dauertropfinfusionen mit hohen Dosen Penicillin, Chloramphenicol und Prednison behandelt, später wurden noch längere Zeit Penicillin und Prednison weitergegeben. Bis zuletzt war eine leichte Sedierung durch Luminaletten erforderlich.

V. DISKUSSION

Fall 1:

Dieser Fall eines 3 Monate ante terminum geborenen weiblichen Säuglings, der sich in der Folge ganz normal entwickelte und außer einer Makroglossie keinerlei Hinweise für ein ablaufendes Krankheitsgeschehen zeigte, ist ein Beispiel dafür, daß eine Zytomegalie beim Neugeborenen durchaus klinisch stumm verlaufen kann. Es ist anzunehmen, daß sich der Infektionsprozess vorwiegend auf die Speicheldrüsen beschränkte, da im Urin auch kein Zellaussaat gelang.

Bei diesem Fall ist grundsätzlich zu diskutieren, ob die Infektion bereits auf diaplazentarem Weg in utero, oder aber erst nach der Geburt stattgefunden hat.

In Gewebekulturen liegt die Inkubationszeit bis zur Ausbildung des zytopathogenen Effekts bei 5 bis 24 Tagen. Wenn sich dies auf die Verhältnisse in vivo übertragen läßt, so ist die Möglichkeit einer Infektion nach der Geburt durchaus gegeben. Sie kann als Tröpfcheninfektion durch das Pflegepersonal erfolgt sein und hat dann trotz der allgemeinen Resistenzschwäche eines 1500 g schweren Frühgeborenen keine erfaßbaren Krankheitserscheinungen hervorgerufen.

Wenn man die Fälle mit generalisierter Zytomegalie ausschließt, ist ein Auftreten von zytomegalen Zellen, das sich auf die Kopfspeicheldrüsen beschränkt, in den ersten beiden Lebensmonaten eine sehr seltene Erscheinung. Bei den Untersuchungen von Seifert und Oehme (45) sind es nur 4 von 62 Kindern, Müller und Hesse (38) geben für den jüngsten Patienten ein Alter von 3 Monaten an. Dieses Bild bietet sich allerdings nur aus pathologisch-anatomischer Sicht. Von klinischer Seite liegen noch keine genaueren Untersuchungen vor, man kann es aber auch auf den in dieser Zeit noch besonders wirksamen Nestschutz durch mütterliche Antikörper beziehen (43). So spricht gegen die zweite Möglichkeit einer Infektion während der Fetalzeit bei unserem Säugling zunächst das Fehlen der bekannten viszeralen und cerebralen Erscheinungen. Andererseits ist jedoch ein Zusammenhang mit den vorausgegangenen 4 Spätaborten mütterlicherseits, sowie mit dem hohen Grad von Frühgeburt bei der kleinen Patientin zu erwägen.

Es wird angenommen, daß es zu einer Generalisation nur dann kommt, wenn die Erstinfektion der Mutter während oder kurz vor der Schwangerschaft

erfolgt (11). In jüngster Zeit werden jedoch Fälle beschrieben, die die Frage aufwerfen, ob nicht bei Schwangerschaften nach der Erstinfektion doch eine Übertragung des Virus erfolgt, die allerdings nicht das volle Krankheitsbild der generalisierten Zytomegalie auslöst, sondern zu harmloseren und prognostisch wesentlich günstigeren Fällen führt. E. Wezel beschreibt zwei Geschwister mit einem Altersabstand von 2 Jahren, die beide die Symptome einer kongenitalen Zytomegalie zeigten, welche nur bei dem jüngeren Kind zytologisch bestätigt wurde. Beide Kinder haben sich in der Folge normal entwickelt.

Weitere Untersuchungen müssen die Frage klären, in wieweit auch bei späteren Schwangerschaften eine Übertragung des Virus auf die Frucht erfolgt. In unserem Fall ist eine exakte Aussage über den Zeitpunkt der Infektion allein mit der cytologischen Methode nicht möglich.

In dem 2. Fall

stehen die cerebralen Veränderungen gänzlich im Vordergrund: Bei dem 10 Tage alten Neugeborenen traten nach vorausgegangener Trinkschwäche Krämpfe auf. Die Lumbalpunktion ergab Zeichen einer serösen Meningitis mit Hämorrhagien in das Liquorsystem. Die bakteriologischen und serologischen Untersuchungen verliefen sämtlich negativ. Das akute Entzündungsgeschehen bildete sich innerhalb von 14 Tagen zurück, die Krämpfe ließen nach, im EEG war jedoch keine Großhirnaktivität mehr nachweisbar. Vorübergehend bildete sich eine Spastik aus.

Am Augenhintergrund fanden sich entzündliche Veränderungen im Sinne einer Chorioretinitis, die später narbig verheilten. In der Folge blieb das Wachstum des Gehirnschädels aus, gleichzeitig war die geistige und statische Entwicklung völlig zum Stillstand gekommen. Von Seiten der übrigen Organe bestanden keine Zeichen eines abgelaufenen Krankheitsprozesses.

Bei diesem Krankheitsbild wurde nach Ausschluß der übrigen bakteriellen Erreger zunächst an eine Toxoplasmose gedacht, die jedoch durch die Seroreaktionen ausgeschlossen werden mußte. Die Verdachtsdiagnose Zytomegalie wurde zunächst per exclusionem gestellt, da dieser Fall durch das Fehlen visceraler Symptome nicht ganz dem in der Literatur beschriebenen Vollbild der generalisierten Zytomegalie entsprach.

Durch den Nachweis zytomegaler Riesenzellen im Urin konnte die Diagnose bestätigt werden (Abbildung 2). Die Untersuchung des Speichels verlief ne-

gativ. Zu einem späteren Zeitpunkt ließen sich auch keine spezifischen Zellen mehr im Urin auffinden.

Eine Erklärung dafür gibt die Beobachtung, daß die Ausstoßung der Zellen nur sehr unkontinuierlich erfolgen muß, sodaß die Auffindung im Urin nicht regelmäßig gelingt. Es sind eine Reihe von Fällen beschrieben, in denen die Zellen nur einmal im Urin gefunden wurden (10, 18, 19), obgleich eine später autopsisch gesicherte Zytomegalie bestand.

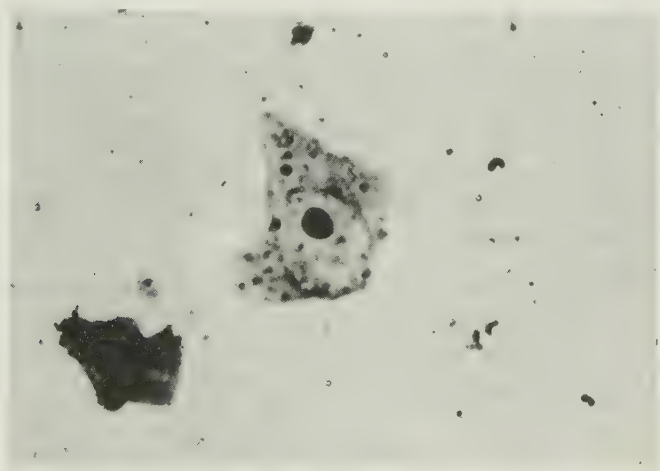


Abbildung 2: Fall Peter L.

Typische cytomegale Riesenzelle im Urinsediment (Giemsafärbung). Die Zelle zeigt eine verdichtete Kernmembran und einen stark verdichteten basophilen Kerneinschlußkörper, der homogen erscheint und randständig ist.

Bei den cerebralen Erscheinungen der Zytomegalie müssen wir zwei Formen unterscheiden.

Einmal die direkte Einwirkung des Virus bereits vor dem IV. Embryonalmonat mit Entwicklungshemmung des zellulären Organaufbaus, bei der es zu Mikrogryrie, Porenzephalie, Hydrocephalus internus und Entwicklungsstörungen im Kleinhirn kommen kann (11), zum anderen Erscheinungen in der späteren Fetalzeit, bei denen das Virus eine chronische ENZEPHALITIS mit granulierenden und nekrotisierenden Entzündungen unter Einbeziehung der Meningen und des Ependyms hervorruft (39). Es kann dabei zu Hirnhaemorrhagien kommen, die ent-

zündlichen Prozesse können auch verkalken und wie ein Ausguß des Ventrikelsystems erscheinen (44). Unser Fall ist dieser zweiten Gruppe zuzuordnen. Elfresh und Arey (13) beschreiben einen ähnlichen Fall eines Neugeborenen mit generalisierter Zytomegalie, bei dem eine Mikrozephalie auffiel, jedoch keine intracerebralen Verkalkungen bestanden und das EEG zunächst auch normal war. Dabei traten nach einer Latenzzeit plötzliche Krämpfe auf, die später zu Hydrocephalus und bleibenden schwersten motorischen und sensorischen Schäden führen.

Zu der Chorioretinitis, die auch in unserem Fall nachgewiesen wurde, ist zu erwähnen, daß sie noch vor kurzem als besonderes Zeichen zur Abgrenzung der Toxoplasmose angesehen wurde (39). Inzwischen sind aber eine Reihe von zytomegalen Chorioretinitiden beschrieben worden, bei denen sich das Virus sogar aus dem Kammerwasser isolieren ließ (5).

Christensen und Mitarbeiter (7) schildern Autolysevorgänge, Haemorrhagien, Gliose und Gefäßneubildungen im Retinabereich, wobei sich vereinzelt Zytomegaliezellen in den Gefäßlumina fanden. Die Entzündungsprozesse können auch nach der Geburt noch progredient aktiv sein (54).

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Die Zytomegalie ist eine Viruserkrankung, die sich vor allem beim Neugeborenen und jungen Säugling durch schwere cerebrale, viszerale und pulmonale Symptome äußert, die in den meisten Fällen jedoch abortiv verläuft. Durch Nachweis spezifischer Zellen in Urin und Speichel läßt sich die Diagnose bestätigen.

Sinn dieser Arbeit war festzustellen, inwieweit sich die Zytomegalie unter einem nach besonderen Gesichtspunkten ausgewählten prädisponierenden Krankengut nachweisen läßt und ob dabei Fälle erfaßt werden können, die nicht von vornherein durch das Zusammentreffen sämtlicher in der Literatur beschriebener Symptome die Diagnose nahelegen, sondern harmlosere Verlaufsformen und Fälle die bisher den übrigen perinatalen Erkrankungen zugeordnet wurden.

Es wurden 98 Säuglinge untersucht, darunter hauptsächlich Frühgeborene. Bei 2 Kindern fanden sich zytomegale Zellen, einmal im Speichel, in dem zweiten Fall im Urinsediment. Beide Fälle entsprechen nicht gänzlich dem klinischen Vollbild der Zytomegalie. Das erste Kind zeigte außer einem hohen Grad von Frühgeburt keine auffälligen Symptome, bei dem zweiten Kind äußerte sich die Zytomegalie durch cerebrale Veränderungen und Chorioretinitis, jedoch ohne wesentliche Beteiligung.

Die Ergebnisse der Untersuchungen zeigen, daß die Zytomegalie, die zwar in ihrer generalisierten Verlaufsform ein relativ seltenes Krankheitsbild darstellt, auch in ihren wesentlich häufigeren benigneren Verlaufsformen erfaßbar ist. Dies veranlaßt zu der Forderung, daß die Zytomegalie bei dem Formenkreis der perinatalen Erkrankungen grundsätzlich differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen und durch entsprechende Untersuchungen abgeklärt werden sollte.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. Alexander, W.S. :
Generalized cytomegalic inclusion disease in a newborn infant.
J. Path. & Bact. 65, 375 (1953)
2. Arey, J.B.
Cytomegalic Disease in infancy.
Amer. J. Dis. Child. 88, 525 (1954)
3. Bodey, G.P. Wertlake, P.T., Douglas, G. und Levin, R.H. :
Cytomegalic inclusion disease in patients with akute leukemia.
Annal. Intern. Med. 62, 899 (1965)
4. Brodsky, J. und Rowe, W.P. :
Chronic subclinical infection with mouse salivary gland virus.
Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 99, 654 (1958)
5. Burns, R.P. :
Cytomegalic inclusion disease uveitis; Report of a case with isolation from aqueous Humor of virus in tissue culture. Arch. Ophth. 61, 376 (1959)
6. Chiari, H. :
Zur Kenntnis der Zytomegalie beim Erwachsenen. Wien. klin. Wschr. 72, 382 (1960)
7. Christensen, L., H.W. Beeman and A. Allen:
Cytomegalic inclusion disease, Arch. Ophthal. (Chicago) 57, 90 (1957)
8. Cole R. and Kuttner A.G. :
Filterable virus present in submaxillary glands of guinea pigs.
J. Exper. Med. 44, 855 (1926)

9. McCordock, H. A. and M. G. Smith:
Intranuclear inclusions; Incidence and possible significance in whooping cough and in variety of other conditions.
Amer. J. Dis. Child. 47, 771 (1934)
10. Daurelle, G. and G. F. Smith:
Periventricular calcification and cytomegalic inclusion disease in newborn infant. J. Amer. Ass. 167, 989 (1958)
11. Diezel, P. B. :
Mikrogyrie infolge cerebraler Speicheldrüsenvirusinfektion im Rahmen einer generalisierten Cytomegalie beim Säugling
Virchow's Arch. path. Anat. 325, 109 (1954)
12. Doerr, W. :
Kyematopathien und perinatale Krankheiten. Ärztl. Wschr. 12, 721 (1957)
13. McElfresh, A. E. and J. B. Arey:
Generalized cytomegalic inclusion disease. Pediatr. 51, 146 (1957)
14. Essbach H. :
Paidopathologie, Leipzig, Georg Thieme 1961
15. Farber, B. Wolbach:
Intranuclear and cytoplasmatic inclusions in the salivary glands and other organs of children. Am. J. Path. 8, 123 (1932)
16. Fetterman, G. H. :
A new laboratory aid in the clinical diagnosis of inclusion disease of infancy. Amer. J. Clin. Path. 22, 424 (1952)
17. Goodpasture, E. W. and F. B. Talbot:
Concerning nature of protozoen-like cells in certain lesions of infancy. Amer. J. Dis. Child. 21, 415 (1921)

18. Groodt, M. de:
Zytodiagnostik der Zytomegalie. Beitr. path. Anat. 125, 77 (1961)
19. Guyton, T. B., F. Ehrlich, W. A. Blanc and M. H. Becker:
New observations in generalized cytomegalic inclusion disease in newborn. Report of a case with chorio-retinitis. N. Engl. J. Med. 257, 803 (1957)
20. Hamperl, H. :
Pneumocystis infection and cytomegly of the lungs in the newborn and adult. Am. J. Path. 32, 1 (1956)
21. Hanshaw, J. B., Weller, T. H. :
Urinary excretion of cytomegalovirus by children with generalized neoplastic disease. Journ. Pediat. 58, 305 (1961)
22. Haymaker, W., R. Bertram, R. Girdany, J. Sephens, R. D. Lillie and G. H. Fetterman:
Cerebral involvement with advanced periventricular calcification in generalized cytomegalic inclusion disease in newborn. A clinico-pathological report of a case diagnosed during life. J. of Neuropath., Baltimore, 13, 562 (1954)
23. Jackson, L. :
An intercellular protozoon parasite of the ducts of the salivary gland of the gineapig. J. Infekt. Dis. Chicago. 26, 347 (1920)
24. Jesionek und Kiolemenoglou:
Über einen Befund von protozoenartigen Gebilden in den Organen eines Feten. Münch. med. Wschr. 51, 1905 (1904)
25. Kluge, R. C., Wicksman, R. S. and Weller, T. H. :
Cytomegalic inclusion disease of newborn: report of case with persistent viruria. Pediatrics 25, 33 (1960)

26. Lelong, M., F. Lapage, Le Tan Vinh, P. Tournier, Ch. Chamy:
Das Virus der Cytomegalia infantum. Arch. Franc. Pediatr. 17,
436 (1960)
27. McLemore Birdsong, E.D. Smith, F.N. Mitchell:
Generalized cytomegalic inclusion disease in newborn infants.
J. Amer. Med. Ass. 162, 1305 (1956)
28. Linzenmeier, G.:
Die Bedeutung des Speicheldrüsenvirus für den Menschen unter
dem morphologischen Bild der Cytomegalie. Ztschr. Khk. 71,
162 (1952)
29. Luse, S. A., M.G. Smith:
Elektron microscopy of salivary gland virus.
Am.J.path. 32, 642 (1956)
30. Luse, S. A., M.G. Smith:
Elektron Microscopy of SGV. J. Exp. Med. 107,623 (1958)
31. Mahnke, P.E.:
Cytomegalie und plötzlicher Tod im Kindesalter.
Frankfurter Z. Path. 70, 621 (1960)
32. Mahnke, P.E.:
Latente Zytomegalie Infektion und Vakzination.
Dtsch.med. Wschr. 88, 1633 (1963)
33. Margileth, A.M.:
Diagnosis and treatment of generalized cytomegalic inclusion
disease of the newborn. Pediatrics 15, 207 (1955)
34. Medearis, D.N.:
Cytomegalic inclusion disease. Pediatrics 19, 467 (1957)

35. Mercer, R. D., S. Luse and D. H. Guyton:
Clinical diagnosis of generalized cytomegalic inclusion disease.
Pediat. 11, 501 (1953)
36. McMillan, G. C. :
Fetal inclusion-disease pneumonitis in adult. *Am. J. Path.* 23, 95
(1947)
37. Minder W. H. :
Die Ätiologie der Cytomegalia infantum. *Schweiz. Med. Wschr.*
83, 49 (1953)
38. Müller, Hesse:
Cytomegalie und plötzlicher Kindstod. *Frankf. Z. Path.* 70, 409 (1960)
39. Oehme, J. :
Cerebrale Verlaufsform der Cytomegalie. *Monatschr. f. Kinder-
heilk.* 105, 366 (1957)
40. Oehme, J. :
Klinik und Bedeutung der Zytomegalie. *Münch. med. Wschr.* 103,
143 (1961)
41. Ribbert, H. :
Über protozoenartige Zellen in der Niere eines syphilitischen Neu-
geborenen und in der Parotis von Kindern. *Zbl. Path.* 15, 945 (1904)
42. Rowe, W. P. :
Cytopathogenic agent resumblyng human salivary gland virus re-
covered from tissue culture of human adenoids. *Proc. Soc. exp.
Biol. a. Med.* 92, 418 (1956)
43. Rowe, W. P., J. W. Hartley, H. G. Cramblett, F. M. Mastrotta:
Detection of human salivary gland virus in the mouth and urine of
Children.
Amer. J. Hyg. 67, 57 (1958)

44. Sacket, G.L. and M. Ford:
Cytomegalic inclusion disease with calcification outling the cerebral ventricles. Amer.J.Roentgenolog. 76, 512 (1956)
45. Seifert, G. und J. Oehme:
Pathologie und Klinik der Cytomegalie
VEB G. Thieme, Leipzig, 1957
46. Seifert, G. :
Die morphologische Diagnose der Cytomegalie, Münch. med. Wschr. 103, 139 (1961)
47. Smith, M.G. and F. Vellios:
Inclusion disease or generalized salivary virus infection. Arch. Path. 50, 862 (1950)
48. Smith, M.G. :
Propagation in tissue cultures of cytopathogenic virus from human salivary gland virus (SGV) disease. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. 92, 424 (1956)
49. Smith, M.G. :
The Salivary gland viruses of man and animals (Cytomegalic inclusion disease). Prog. med. Virol. 2, 171 (1959)
50. Stern, H., Lampert, H.P. and Shakespeare, W.G. :
Isolation of cytomegalovirus in an infant with an angiosarkoma. Arch. Dis. Child. 38, 626 (1963)
51. Symmers, W.St.C. :
Generalized cytomegalic inclusion body disease associated with pneumocystis pneumonia in adult. J. Clin. Path. 13, 1 (1960)
52. Thalhammer, O., W.P. Rowe:
Gibt es im Raum von Wien Cytomegalie?
Wien, klin. Wschr. 72, 621 (1960)

53. Versé, H. :
Zur Differentialdiagnose zwischen konnataler Toxoplasmose und generalisierter Zytomegalie. *Mschr. Kinderheilk.* 110, 51 (1962)
54. Weller, T. H., Macauley, J. C., Craig, J. M., Wirth, P. :
Isolation of intranuclear inclusion producing agents from infants with illness resembling cytomegalic inclusion disease.
Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. 94, 4 (1957)
55. Weller, T. H., J. B. Hanshaw and D. E. Scott:
Serologic differentiation of viruses responsible for cytomegalic inclusion disease. *Virology* 12, 130 (1960)
56. Weller, T. H., J. B. Hanshaw:
Virologic and clinical observation on cytomegalic inclusion disease.
New Engl. J. Med. 266, 1233 (1962)
57. Wezel, E. :
Zur intra-vitam Diagnose der generalisierten Cytomegalie beim Neugeborenen und jungen Säugling. *Kinderärztl. Prax.* 4, 145 (1964)
58. Wyatt, J. P., Saxton J., R. S. Lee and H. Pinkerton:
Generalized cytomegalic inclusion disease. *J. Pediatrics* 36, 251 (1950)
59. Wyatt, J. P., F. A. Hemsath and M. D. Soash:
Disseminated cytomegalic inclusion disease in adult: with primary refractory aenaemia and transitional siderosis. Report of a case.
Am. J. Clin. Path. 21, 60 (1951)
60. Wyatt, J. P., T. Simon, M. L. Trumbull, M. Evans:
Cytomegalic inclusion pneumonitis in the adult. *Am. J. Clin. Path.* 23, 353 (1953)

Herrn Professor Dr. Otmar Goetz bin ich für die Überlassung des Themas und die hilfreiche Unterstützung bei der Abfassung dieser Arbeit zu herzlichem Dank verpflichtet. Auch bei Frau Dr. Hannelore Schuster und Herrn Dr. Peter Mayser möchte ich mich für das freundliche Entgegenkommen bei der Arbeit auf den Stationen bedanken.

Lebenslauf

Am 19.11.1941 wurde ich, Lutz Knobloch, als einziger Sohn des kaufmännischen Abteilungsleiters Dr. Günter Knobloch und seiner Ehefrau Helga, geb. Stiller in Gleiwitz geboren.

Ich besuchte die Volksschule in Miesbach von September 1947 bis 1951, die Knabenoberrealschule in Rosenheim von 1951 bis 1956 und anschließend die Oberrealschule in Lichtenfels. Hier schloß ich meine Schulausbildung im Juni 1960 mit der Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1960/61 begann ich an der Ruprecht-Karl-Universität Heidelberg mit dem Studium der Medizin und blieb dort bis zum Physikum im April 1963.

Die sechs klinischen Semester, von Sommersemester 1963 bis Wintersemester 1965/66, studierte ich an der Ludwig-Maximilian-Universität München und beendete mein Studium im August 1966 mit dem Staatsexamen.

